Münster 1936 No 300 Med DiSS

Aus dem
Pharmakologischen Institut der Universität Münster.
Direktor: Professor Dr. Freund.

Über den Antagonismus Morphin-Atropin.

(Sauerstoffzehrung überlebender Gewebe).

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER
ZAHNÄRZTLICHEN DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNSTER (WESTF.)

vorgelegt von

Zahnarzt Joseph Schmeing
aus Haselünne/Hannover.

1935

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei von Robert Kleinert in Quakenbrück.

Dekan: Prof. Dr. Klinge.
Referent: Priv.-Doz. Dr. Haarmann.
Korreferat: Prof. Dr. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547221_0232

Einleitung.

Als Gegenmittel bei Morphinvergiftung diente vor Einführung des Lobelins vor allem das Atropin. Durch seine starke Erregung des Atemzentrums schwächt es die drohende Morphiumlähmung ab. Dieser Antagonismus Morphin-Atropin konnte von Dubois[1]) auch an den Dehydrierungsvorgängen im Gewebe, die die eigentlichen Oxydationsvorgänge vorbereiten, nachgewiesen werden. Das trifft für die Summe der Dehydrierungen im Skelettmuskel und in der Leber zu, ferner für den Abbau des Glykogens, der Milchsäure und Bernsteinsäure, nicht für den Abbau der Glukose durch Herz und Hirn.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, die Morphin-Atropinwirkung an einer weiteren Stoffwechselleistung des Gewebes, den sauerstoffverbrauchenden Vorgängen, in der im hiesigen Institut üblichen Versuchsanordnung zu untersuchen.

Versuchsserie I.

In Tabelle 1 und 2 sind die Versuche zusammengefaßt, die die Einwirkung von Morphin und Atropin und ihrer Kombinationen auf die Sauerstoffzehrung des Skelettmuskels vom Kaninchen und Frosch zum Gegenstand haben. Die angewandten Morphinkonzentrationen betragen $1 \cdot 10^{-9}$ bis $1 \cdot 10^{-4}$, die verwendeten Atropinkonzentrationen $1 \cdot 10^{-10}$ bis $1 \cdot 10^{-5}$. **In den Kombinationsversuchen wurde jeweils das Atropin mit der 10-fachen Menge Morphin kombiniert.** Die schwächste Konzentration in unserer Kombination ist also $1 \cdot 10^{-10}$ Atropin + $1 \cdot 10^{-9}$ Morphin. **In den Tabellen sind die Sauerstoffwerte in der Kombination unter der Morphinkomponente angegeben.**

Das Morphin und Atropin haben im Kaninchenversuch (Tab. 1) die Sauerstoffzehrung des Skelettmuskels angeregt mit Ausnahme der Konzentration $1 \cdot 10^{-9}$ und $1 \cdot 10^{-8}$ Atropin. In dem Froschmuskelversuch (Tab. 2) ist das Atropin praktisch wirkungslos, das Morphin hat dagegen die Sauerstoffzehrung bei allen Konzentrationen verschlechtert. Das gleiche Gewebe von artverschiedenen Tieren spricht auf das gleiche Gift nicht in derselben Weise an. Dasselbe Verhalten finden wir auch bei Skelettmuskel nach Glykogenzusatz (Tab. 3 und 4). In den Kom-

[1]) Dubois: Dissertation Münster 1935.

binationsversuchen überwiegt beim Kaninchenmuskel (Tab. 1) die Atropinwirkung und beim Froschmuskel die Morphinwirkung (Tab. 2). Die Morphinhemmung (Tab. 2) wird durch Atropinwirkung nicht aufgehoben.

Tabelle 1.

Skelettmuskel (Kaninchen) ohne Zusatz.

Konzentration:	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2 : % v. Kontrollversuch			
	Morph.	Atrop.	Morph. + Atrop.	Morph.	Atrop.	Morph. + Atrop. gef.	Morph. + Atrop. add.
Kontrolle	186	192	184	100	100	100	100
1 . 10^{-10}	—	202	—	—	105	—	—
1 . 10^{-9}	182	180	197	98	94	107	103
1 . 10^{-8}	211	164	163	113	86	89	107
1 . 10^{-7}	193	209	184	104	109	100	90
1 . 10^{-6}	217	203	202	117	106	111	126
1 . 10^{-5}	188	220	200	101	115	109	107
1 . 10^{-4}	193	—	213	104	—	116	119

Tabelle 2.

Skelettmuskel (Frosch) ohne Zusatz.

Konzentration:	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2 : % v. Kontrollversuch			
	Morph.	Atrop.	Morph. + Atrop.	Morph.	Atrop.	Morph. + Atrop. gef.	Morph. + Atrop. add.
Kontrolle	294	186	220	100	100	100	100
1 . 10^{-10}	—	190	—	—	102	—	—
1 . 10^{-9}	287	184	198	98	99	90	100
1 . 10^{-8}	249	177	194	85	95	88	84
1 . 10^{-7}	230	185	194	78	99	88	73
1 . 10^{-6}	262	194	200	89	104	91	88
1 . 10^{-5}	264	196	200	90	105	91	94
1 . 10^{-4}	273	—	205	93	—	93	98

Versuchsserie II.

Die Sauerstoffzehrung nach Zusatz von Glykogen zum Skelettmuskel (Tab. 3 und 4) wird beim Kaninchenmuskel gesteigert und beim Froschmuskel gehemmt. Atropin zeigt nur geringe Einwirkungen. In der Kombination Morphin + Atropin hebt das Atropin die Morphinwirkung auf. In den Froschversuchen wird die Morphinwirkung durch das

Atropin ausgeglichen, derart, daß die Sauerstoffaufnahme gegenüber dem Kontrollversuch unverändert ist. Ein merkwürdiges Wirkungsbild gibt die Morphin-Atropinkombination beim Kaninchenversuch. Beide Verbindungen für sich steigern die Sauerstoffaufnahme, setzen sie aber bei gleichzeitiger Einwirkung nicht unerheblich herab. Bei Addition hätte eine starke Steigerung der Sauerstoffzehrung gefordert werden müssen.

Tabelle 3.

Skelettmuskel (Kaninchen) Glykogenzusatz.

Konzentration:	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2 : % v. Kontrollversuch			
	Morph.	Atrop.	Morph. + Atrop.	Morph.	Atrop.	Morph. + Atrop. gef.	Morph. + Atrop. add.
Kontrolle	260	230	344	100	100	100	100
1 . 10^{-10}	—	229	—	—	100	—	—
1 . 10^{-9}	283	237	326	109	103	95	109
1 . 10^{-8}	307	214	274	118	93	80	123
1 . 10^{-7}	286	237	287	110	103	84	103
1 . 10^{-6}	303	240	299	117	104	87	120
1 . 10^{-5}	288	254	307	111	111	89	115
1 . 10^{-4}	270	—	321	104	—	93	115

Tabelle 4.

Skelettmuskel (Frosch) Glykogenzusatz.

Konzentration:	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2 : % v. Kontrollversuch			
	Morph.	Atrop.	Morph. + Atrop.	Morph.	Atrop.	Morph. + Atrop. gef.	Morph. + Atrop. add.
Kontrolle	283	318	304	100	100	100	100
1 . 10^{-10}	—	322	—	—	101	—	—
1 . 10^{-9}	253	302	315	90	95	103	91
1 . 10^{-8}	230	295	295	81	93	97	76
1 . 10^{-7}	204	300	310	72	95	102	65
1 . 10^{-6}	272	334	317	96	105	104	91
1 . 10^{-5}	255	320	303	90	101	100	95
1 . 10^{-4}	263	—	296	93	—	97	94

Versuchsserie III.

Die Sauerstoffaufnahme des Skelettmuskels nach Zusatz von Hexosediphosphat wird durch Morphin kaum verändert, durch Atropin, besonders in starken Verdünnungen, verzögert. Bei gleichzeitiger An-

wendung setzt sich bei stärkeren Verdünnungsgraden die Atropinwirkung durch. Bei höheren Konzentrationen wird die Sauerstoffaufnahme gesteigert.

Tabelle 5.

Skelettmuskel (Kaninchen) Hexosediphosphatzusatz.

Konzentration:	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2 : % v. Kontrollversuch			
	Morph.	Atrop.	Morph. + Atrop.	Morph.	Atrop.	Morph. + Atrop. gef.	Morph. + Atrop. add.
Kontrolle	296	300	269	100	100	100	100
1 . 10^{-10}	—	314	—	—	105	—	—
1 . 10^{-9}	306	244	276	103	81	102	108
1 . 10^{-8}	298	264	250	101	88	93	82
1 . 10^{-7}	288	271	239	98	91	89	90
1 . 10^{-6}	304	278	256	103	93	95	94
1 . 10^{-5}	314	304	297	106	101	110	99
1 . 10^{-4}	300	—	292	101	—	108	102

Versuchsserie IV.

Die Oxydation der Bernsteinsäure durch ausgewaschenen Skelettmuskel vom Kaninchen wird von Morphin und Atropin in entgegengesetzter Richtung verändert und zwar durch Morphin gefördert und durch Atropin gehemmt. In der Kombination Morphin + Atropin heben sich die beiden Gifte in ihrer Wirkung gegenseitig auf, so daß die Sauerstoffaufnahme gegenüber dem Kontrollversuch unverändert ist. Eine Summierung der Einzelwirkungen tritt nicht auf.

Tabelle 6.

Skelettmuskel (Kaninchen), ausgewaschen Bernsteinsäure.

Konzentration:	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2 : % v. Kontrollversuch			
	Morph.	Atrop.	Morph. + Atrop.	Morph.	Atrop.	Morph. + Atrop. gef.	Morph. + Atrop. add.
Kontrolle	313	340	362	100	100	100	100
1 . 10^{-10}	—	352	—	—	104	—	—
1 . 10^{-9}	336	306	351	107	90	97	111
1 . 10^{-8}	347	280	355	111	82	98	101
1 . 10^{-7}	342	290	338	109	85	94	91
1 . 10^{-6}	352	316	358	112	93	99	97
1 . 10^{-5}	369	326	364	118	96	100	111
1 . 10^{-4}	348	—	346	111	—	96	107

Versuchsserie V.

Die Sauerstoffatmung von Lebergewebe des Kaninchens wird von Morphin nicht abgeändert, von Rinderleber durch Morphin wie auch durch Atropin gesteigert. Bei der Kombination Morphin + Atropin finden wir bei schwachen Verdünnungsgraden in der Kaninchenleber die Sauerstoffaufnahme stark gesteigert, in mittleren Verdünnungsgraden dagegen unverändert bzw. gehemmt. In der Rinderleber ist die Sauerstoffzehrung geringer als bei Summierung der Einzelwirkungen. Beide Alkaloide haben sich in ihrer Wirkung abgeschwächt (Tabellen 7 und 8).

Tabelle 7.

Leber (Kaninchen) ohne Zusatz.

Konzentration:	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2 : % v. Kontrollversuch			
			Morph. +			Morph. + Atrop.	
	Morph.	Atrop.	Atrop.	Morph.	Atrop.	gef.	add.
Kontrolle	298	314	233	100	100	100	100
1 . 10^{-10}	—	366	—	—	116	—	—
1 . 10^{-9}	287	269	292	96	86	125	112
1 . 10^{-8}	296	241	220	99	77	95	85
1 . 10^{-7}	292	291	202	98	93	87	75
1 . 10^{-6}	321	305	230	108	97	99	101
1 . 10^{-5}	308	354	260	103	113	112	100
1 . 10^{-4}	298	—	292	100	—	125	113

Tabelle 8.

Leber (Rind) ohne Zusatz.

Konzentration:	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2 : % v. Kontrollversuch			
			Morph. +			Morph. + Atrop.	
	Morph.	Atrop.	Atrop.	Morph.	Atrop.	gef.	add.
Kontrolle	261	242	259	100	100	100	100
1 . 10^{-10}	—	291	—	—	120	—	—
1 . 10^{-9}	257	268	233	98	111	90	118
1 . 10^{-8}	279	245	273	107	101	105	118
1 . 10^{-7}	271	262	238	104	108	92	105
1 . 10^{-6}	293	282	264	112	116	102	120
1 . 10^{-5}	291	256	287	112	106	111	128
1 . 10^{-4}	254	—	268	97	—	103	103

Versuchsserie VI.

(Tab. 9 und 10)

Der Abbau der Glykose durch Herzmuskel vom Schwein und Rind wird nur im Schweineherz durch Morphin angeregt, im Rinderherz dagegen nur wenig verändert; ebenso ist hier das Atropin wirkungslos Beim Schweineherz bewirkt das Atropin eine Hemmung der Sauerstoffatmung mit Ausnahme der höchsten Konzentration. In der Kombination überwiegt die Atropinwirkung.

Tabelle 9.

Herz (Schwein) Glukosezusatz.

Konzentration:	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2 : % v. Kontrollversuch			
	Morph.	Atrop.	Morph. + Atrop.	Morph.	Atrop.	Morph. + Atrop. gef.	Morph. + Atrop. add.
Kontrolle	317	254	228	100	100	100	100
1 . 10^{-10}	—	252	—	—	99	—	—
1 . 10^{-9}	380	216	235	120	85	103	119
1 . 10^{-8}	311	196	203	98	77	90	83
1 . 10^{-7}	326	202	192	103	80	85	80
1 . 10^{-6}	332	240	218	105	95	96	85
1 . 10^{-5}	341	276	234	108	109	103	103
1 . 10^{-4}	356	—	243	112	—	107	121

Tabelle 10.

Herz (Rind) Glukosezusatz.

Konzentration:	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2 : % v. Kontrollversuch			
	Morph.	Atrop.	Morph. + Atrop.	Morph.	Atrop.	Morph. + Atrop. gef	Morph. + Atrop. add.
Kontrolle	356	336	248	100	100	100	100
1 . 10^{-10}	—	357	—	—	106	—	—
1 . 10^{-9}	372	335	298	105	100	119	111
1 . 10^{-8}	318	327	236	89	98	95	89
1 . 10^{-7}	336	337	237	94	100	96	92
1 . 10^{-6}	341	345	264	96	103	106	96
1 . 10^{-5}	359	355	254	101	106	102	104
1 . 10^{-4}	363	—	284	102	—	114	108

Versuchsserie VII.

(Tab. 11)

Der Glukoseabbau durch Rinderhirn verläuft unter der Morphinwirkung bei den Konzentrationen 1 . 10^{-6} und 1 . 10^{-5} stark beschleunigt. Die Steigerung der Sauerstoffaufnahme beträgt bis zu 35 %. Beim Atropin überwiegen die hemmenden Einflüsse. In der Kombination mit Morphin hebt das Atropin die Morphinwirkung vollkommen auf; es bleibt praktisch nur die Atropinwirkung bestehen. Besonders deutlich zeigt sich der Atropineinfluß in höheren Konzentrationen. In der Kombination 1 . 10^{-5} Morphin + 1 . 10^{-6} Atropin beobachten wir eine Hemmung von 10 %, bei Morphin für sich allein eine Steigerung von 35 %, bei Atropin allein eine Hemmung von 10 %, d. h. nur die Atropinwirkung hat sich durchgesetzt. Bei Summierung der Einzelwirkung mußte eine Steigerung von 25 % auftreten.

Tabelle 11.

Hirn (Rind) Glukosezusatz.

Konzentration:	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2 : % v. Kontrollversuch			
			Morph. +			Morph. + Atrop.	
	Morph.	Atrop.	Atrop.	Morph.	Atrop.	gef.	add.
Kontrolle	192	200	174	100	100	100	100
1 . 10^{-10}	—	188	—	—	94	—	—
1 . 10^{-9}	217	166	166	113	83	96	109
1 . 10^{-8}	213	191	142	111	96	82	94
1 . 10^{-7}	190	205	126	99	103	73	95
1 . 10^{-6}	235	180	160	122	90	92	125
1 . 10^{-5}	259	220	156	135	110	90	125
1 . 10^{-4}	214	—	182	111	—	105	121

Zusammenfassung

Es wurde die gleichzeitige Einwirkung von Morphin und Atropin auf die Sauerstoffzehrung bei überlebendem Gewebe untersucht. Es wurde der Nachweis erbracht, daß das Atropin die Morphinwirkung in den meisten Fällen aufhebt. Meist tritt in der Kombination Morphin + Atropin Wirkungslosigkeit auf, z. B. bei der Oxydation der Bernsteinsäure durch Skelettmuskel und beim Glykogenabbau durch Skelett-

muskel vom Frosch. In anderen Fällen wird die Morphinwirkung durch Atropin verdeckt oder aufgehoben, wobei nur die Atropinwirkung sichtbar bleibt, z. B. beim Glykogenabbau durch Hirn und Herz. Nur beim Skelettmuskel vom Frosch, ohne Zusatz, bleibt die Morphinwirkung bestehen. Ueberraschend ist die Kombinationswirkung von Morphin + Atropin beim Glykogenabbau durch Kaninchenmuskel. Beide Verbindungen für sich allein steigern die Sauerstoffzehrung, hemmen sie aber in der Kombination.

Zum Schluß erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Privatdozent Dr. Haarmann für die Ueberlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 9. Dezember 1910 in Haselünne, Kreis Meppen, als Sohn des Gärtners Gerhard Schmeing und seiner Ehefrau Maria, geb. Timmerkamp. Mit dem 6. Lebensjahr kam ich in die Volksschule zu Herten. Nach 5 Jahren ging ich zum Hertener Realgymnasium über, an dem ich im Frühjahr 1931 meine Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1931 begann ich mein Studium an der Universität Münster und legte hier nach 3 Semestern mein Physikum ab. Nach weiteren 4 Semestern in Frankfurt, Wien und Münster bestand ich in Münster mein zahnmedizinisches Staatsexamen mit „gut".